

manual / A. S. Hurynava; Ministry of Health of Republic of Belarus, Educational Establishment «Vitebsk State Medical University». – Vitebsk: VSMU, 2016. – 75 p.

23. Hidranovich, L. G. Лабораторные занятия по биоорганической химии = Laboratory classes in bioorganic chemistry: учебно-методическое пособие: для студентов учреждений высшего образования, обучающихся на английском языке по специальности 1-79 01 07 «Стоматология» / L. G. Hidranovich, O. A. Khodos; Министерство здравоохранения Республики Бе-

ларусь, УО «Витебский государственный медицинский университет». – Витебск: ВГМУ, 2017. – 171 с.

**Адрес для корреспонденции:**

210023, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

кафедра органической химии,

тел. раб.: +8 0212 64 41 46,

Гидранович Л. Г.

Поступила 16.09.2019 г.

**А. И. Жебентяев**

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ И НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА  
НА КАФЕДРЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ И АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь**

История кафедры начинается с организации в 1960 году кафедры аналитической химии (заведующий – кандидат химических наук, доцент В. С. Конюшко). В 1965 году после присоединения курса токсикологической химии кафедра получила название «кафедра аналитической и токсикологической химии» (заведующий – кандидат фармацевтических наук, доцент Н. Т. Бубон, 1965–1986 годы). В 1987 году заведующим кафедры избран кандидат химических наук, доцент А. И. Жебентяев. В 1995 году кафедра отнесена к фармацевтическим кафедрам и переименована (кафедра токсикологической и аналитической химии). В разные годы на кафедре работали В. И. Ищенко, Л. Д. Студенникова, А. И. Ярошенко, С. Г. Дуксина, В. Е. Старостенко, В. Л. Шелюто, Л. Л. Абраменко, В. Н. Лепля, В. И. Фадеев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть, Н. Д. Яранцева, М. А. Языков, Н. С. Сукачева. В настоящее время на кафедре работают доценты М. Л. Пивовар, М. Н. Сабодина, старшие преподаватели Э. Е. Якушева, Е. Н. Каткова, А. А. Палащенко, ассистент И. Н. Дударева.

На кафедре обучаются студенты 2–5 курсов дневной и заочной форм получения высшего фармацевтического образования. Студенты 2–3 курсов изучают теоретические основы аналитической химии, осва-

ивают приемы и методы обнаружения и количественного определения неорганических и органических веществ. Учебный процесс в последнее время значительно усовершенствован. На лабораторных занятиях по аналитической химии студенты определяют биологически активные вещества с применением современных аналитических приборов (спектрофотометр, флуориметр, газовый хроматограф и др.). Цель лабораторных занятий по токсикологической химии – изучение методов изолирования, обнаружения и количественного определения токсических веществ и их метаболитов в биологическом материале, пищевых продуктах и объектах окружающей среды. На лабораторных занятиях студенты осваивают основные приемы ТСХ-скрининга лекарственных соединений на примере алкалоидов, барбитуратов и синтетических лекарственных веществ основного характера.

На кафедре подготовлено и издано более 20 учебных пособий, 5 из них с грифом Министерства образования Республики Беларусь [1–5].

Гриф учебно-методического объединения по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Министерства здравоохранения Республики Беларусь имеют 7 учебных пособий [6–12].

В образовательном процессе используются также учебные пособия по аналитической и токсикологической химии [13–18].

Научно-исследовательская работа кафедры направлена на разработку и теоретическое обоснование новых высокочувствительных и избирательных способов спектрофотометрического, флуориметрического и хроматографического определения азотсодержащих лекарственных веществ. Первые диссертационные работы, выполненные на кафедре, были посвящены разработке методик фотометрического определения лекарственных веществ основного характера с применением кислотных красителей (В. С. Конюшко, С. Г. Дуксина, Т. В. Стержанова, В. Е. Старостенко), а также применению пламенной фотометрии в фармацевтическом анализе (Н. Т. Бубон, Г. Д. Шамотиенко). Изучению веществ флавоноидной природы посвящена кандидатская диссертация В. Л. Шелюто, который затем работал на кафедре фармакогнозии и защитил докторскую диссертацию. Ниже приводятся основные результаты НИР, полученные за последние 20–30 лет.

При выполнении исследований по теме **«Оксиксантеновые красители как реагенты для оценки качества азотсодержащих лекарственных средств»** (А. И. Жебентяев) проведено теоретическое обобщение результатов исследований в процессе решения актуальной научной проблемы по разработке методик контроля качества азотсодержащих лекарственных соединений: производных четвертичных аммониевых оснований, третичных аминов и фенотиазина на основании изучения оптимальных условий взаимодействия их с оксиксантеновыми красителями. С целью выбора лучшего реагента для безэкстракционного спектрофотометрического определения азотсодержащих лекарственных веществ (АЛВ) проведен скрининг основных органических реагентов разной химической природы: оксиксантеновые, сульфоталеиновые красители, азореагенты. Из исследованных азореагентов практический интерес представляют люмогаллион, сульфонафтазорезорцин, резарсон. На основании квантово-химических расчетов электронных спектров люмогаллиона и сульфонафтазорезорцина установлено, что в состав ассоциатов входят молекулы

реагентов, диссоциированные по оксигруппам, расположенным в *о*-положении к азогруппе. Среди сульфоталеиновых красителей бромкрезоловый зеленый и бромтимоловый синий позволяют проводить определение этония в присутствии других четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) с высокой чувствительностью. Наибольший практический интерес представляют оксиксантеновые красители (ОКК), которые с исследованными азотсодержащими лекарственными веществами образуют ионные ассоциаты, устойчивые в водных растворах и имеющие высокие значения молярных коэффициентов поглощения.

Установлены основные факторы, влияющие на спектральные характеристики 112 изученных ассоциатов азотсодержащих лекарственных соединений (рН, время, химическое строение реагирующих компонентов, наличие стабилизатора, концентрация реагента). Методами физико-химического анализа установлен состав ассоциатов 32 азотсодержащих лекарственных веществ с оксиксантеновыми красителями (эозин, эритрозин, флоксин, бенгальский розовый А и бенгальский розовый Б). Состав ассоциатов зависит от химического строения АЛВ: моночетвертичные аммониевые соединения и монокретичные амины взаимодействуют с одной молекулой красителя, а бисчетвертичные аммониевые соединения и производные фенотиазина – с двумя молекулами. Заместители в молекулах не влияют на соотношение компонентов в ассоциатах.

Для оценки энергетической характеристики поглощающих свойств ассоциатов рассчитаны молярные коэффициенты поглощения. Полученные значения молярных коэффициентов поглощения позволили расположить оксиксантеновые красители по мере уменьшения чувствительности фотометрических реакций в ряд: эозин, эритрозин, флоксин, бенгальский розовый А и Б. Рассчитаны константы устойчивости ассоциатов и установлена высокая прочность эозинатных ассоциатов АЛВ. С введением атомов хлора и иода в молекулу красителя уменьшаются устойчивость и поглощательная способность ассоциатов. Результаты исследования влияния заместителей в молекулах ОКК на их реакционную способность и данные ИК-спектроскопии позволили установить

функционально-аналитическую группировку в молекулах красителей (ОН-группа, симметричная карбонильному кислороду).

Впервые рассчитаны термодинамические параметры (энергия Гиббса, энтальпия, энтропия) комплексообразования азотсодержащих лекарственных веществ с ОКК. В соответствии с полученными значениями  $\Delta G^0$ ,  $\Delta H^0$ ,  $\Delta S^0$  исследованные АЛВ по уменьшению их комплексообразующей способности располагаются в ряд: этоний – хинин – аминазин – папаверин. Физический смысл корреляции  $\Delta H^0$  и  $\Delta S^0$  комплексообразования состоит в том, что чем прочнее межмолекулярная связь в ассоциате (т.е. чем больше абсолютное значение  $\Delta H^0$ ), тем больше степеней свободы теряет система при комплексообразовании. При этом образуются более устойчивые ассоциаты, о чем свидетельствуют возрастающие в этом же ряду абсолютные значения  $\Delta G^0$  комплексообразования.

В результате изучения флуоресцирующих ассоциатов биологически активных четвертичных аммониевых оснований с ОКК экспериментально установлены и теоретически обоснованы оптимальные условия образования и состав флуоресцирующих ассоциатов. Впервые обнаружено повышение интенсивности флуоресценции ассоциатов в присутствии ацетона.

Рассчитаны значения квантового выхода флуоресценции ассоциатов этония с ОКК. Наибольшее значение квантового выхода флуоресценции имеет эозинатный ассоциат этония. Введение атомов иода в молекулу красителя (эритрозин) способствует внутренней безызлучательной дезактивации энергии возбуждения и снижению интенсивности флуоресценции.

Определены чувствительность фотометрических реакций АЛВ с ОКК и области подчинения оптической плотности растворов основному закону светопоглощения. Рассчитаны коэффициенты чувствительности по Сенделу, Коху и Коху-Дедицу, а также удельное поглощение. Теоретически обосновано применение эозина в качестве высокочувствительного реагента для безэкстракционного спектрофотометрического определения азотсодержащих лекарственных веществ.

Разработаны унифицированные методики количественного определения лекарственных веществ, относящихся к четвертичным аммониевым соединениям, тре-

тичным аминам и производным фенотиазина, в промышленных и экстемпоральных лекарственных формах. Метрологические характеристики результатов определения АЛВ свидетельствуют об отсутствии систематических ошибок. Разработанные методики проверены в производственных лабораториях химико-фармацевтических предприятий, включены в нормативную документацию и внедрены на заводах-изготовителях.

По результатам работы по теме «**Фотометрическое и флуориметрическое исследование ассоциатов некоторых четвертичных аммониевых соединений с галогенпроизводными флуоресцеина**» (А. К. Жерносек) определены оптимальные условия экстракции флуоресцирующих ассоциатов декамина, декаметоксина, квалидила, этония, берберины с галогенпроизводными флуоресцеина. Исследовано влияние различных факторов (рН, природа экстрагента, добавки полярных органических растворителей, присутствие сильных электролитов) на экстракцию флуоресцирующих ассоциатов. Обнаружено и объяснено различное влияние спиртов и апротонных органических растворителей (ацетон, ацетонитрил, диметилформамид) на экстракцию ассоциатов декамина и квалидила. Изучены основные химико-аналитические свойства ассоциатов (спектры поглощения и флуоресценции, молярные коэффициенты светопоглощения, квантовые выходы флуоресценции, экстрагируемость). Разработаны высокочувствительные методики количественного определения бисчетвертичных аммониевых соединений в лекарственных средствах и биологических жидкостях.

Проведено сравнительное исследование 13 азокрасителей в качестве реагентов для экстракционно-фотометрического определения лекарственных веществ, содержащих третичный атом азота (тема «**Экстракционно-фотометрическое исследование ассоциатов некоторых третичных аминов с азореагентами**», А. А. Шеряков). На примере димедрола показано, что наиболее чувствительными реагентами являются метиловый оранжевый, тропеолин 00, тропеолин 000-II и хромоген Т-00. Определены состав и оптимальные условия экстракции ионных ассоциатов (рН водной фазы, время экстракции, оптимальные концентрации азо-

реагентов). Определены спектральные характеристики, поглощательные свойства, устойчивость, численные значения степени однократной экстракции и рассчитаны коэффициенты распределения ионных ассоциатов изученных третичных аминов и азореагентов. Разработаны методики количественного определения дибазола, димедрола, галазолина, нафтизина, новокаина, папаверина и хинина в 57 лекарственных формах аптечного изготовления. Методики просты в выполнении, не требуют труднодоступных реактивов, на анализ расходуется малое количество лекарственной формы, длительность определения не более 15 мин, относительная погрешность определения не превышает 3 %.

Изучены оптимальные условия экстракционно-фотометрического определения аминазина, дипразина, трифтазина и фторфеназина по реакции с сульфоталеиновыми реагентами, а также с галогенпроизводными флуоресцеина и сульфородамина В (тема **«Исследование ионных ассоциатов 10-алкилпроизводных фенотиазина с трифенилметановыми реагентами»**, Н. Д. Яранцева). Эозин и флоксин А впервые использованы для экстракционно-фотометрического определения фторфеназина и трифтазина. Сульфородамин В впервые исследован в качестве реагента для экстракционно-фотометрического и экстракционно-флуориметрического определения аминазина и трифтазина. Проведено сравнительное исследование 9 сульфоталеиновых реагентов для экстракционно-фотометрического определения аминазина. Изучены основные химико-аналитические свойства ассоциатов исследованных производных фенотиазина, методами физико-химического анализа установлено соотношение компонентов в образующихся ассоциатах (1:1). Обнаружено повышение чувствительности и воспроизводимости методик экстракционно-фотометрического и экстракционно-флуориметрического определения производных фенотиазина с помощью ксантеновых реагентов при добавлении полярных органических растворителей в водную фазу. Для практических целей рекомендован этанол. Показана возможность изолирования и количественного определения 10-алкилпроизводных фенотиазина в моче с использованием бромкрезолового пурпурного и сульфородамина В. Разработаны методики экстрак-

ционно-фотометрического определения аминазина, дипразина, трифтазина и фторфеназина с бромкрезоловым пурпурным, а также методики экстракционно-флуориметрического определения производных фенотиазина с галогенпроизводными флуоресцеина в лекарственных средствах.

Методом ион-парной ТСХ определены оптимальные условия разделения ЧАС и исследовано влияние различных факторов (концентрация и радиус аниона, природа органического растворителя) на хроматографическое удерживание ЧАС (тема **«Исследование хроматографического поведения лекарственных веществ группы четвертичных аммониевых соединений»**, Н. А. Алексеев). Удерживание ЧАС в системах подвижных фаз «водный раствор неорганической соли – полярный органический растворитель» увеличивается с уменьшением радиуса противоиона и концентрации неорганической соли в подвижной фазе. Разработана система ТСХ-скрининга для 22 ЧАС с использованием подвижной фазы «водный раствор перхлората натрия – этанол – хлороформ». Разработаны методики определения примеси тиаминфосфата в тиаминфосфате и определения прозерина и его метаболита в биологических жидкостях методом ТСХ. Исследованы характеристики (вклад адсорбции в удерживание, термодинамические параметры растворения) дезметилпрозерина (ДМП) на силиконовых неподвижных жидких фазах методом газовой хроматографии. Основной вклад в удерживание ДМП на 5 % SE-30 вносит растворение (около 90 %). Природа газа-носителя оказывает влияние на термодинамические характеристики удерживания ДМП на малополярной фазе SE-30 и практически не влияет на данные характеристики при увеличении полярности НЖФ (OV-17, OV-225). Разделение ЧАС методом ВЭЖХ на химически модифицированных кремнеземах с привитыми октадецильными группами в подвижных фазах «водный раствор дигидрофосфата калия – ацетонитрил» описывается моделями Снайдера-Сочевинского и Скотта-Кучеры. Введение в подвижную фазу алкилсульфатов увеличивает удерживаемые объемы и эффективность разделения ЧАС, при этом наибольшее увеличение данных характеристик происходит с увеличением длины алкильной цепи ион-парных реагентов от гептил- до додецилсульфата.

Разработана экспрессная и хорошо воспроизводимая методика определения тиамина в лекарственных формах ион-парной обращенной ВЭЖХ. Исследованы сорбционные характеристики прозерина и берберина на немодифицированных кремнеземах. Степень сорбции ЧАС более 95 % достигается за 2–3 мин и не зависит от pH водной фазы и ионной силы раствора. Изотермы сорбции ЧАС на кремнеземах описываются уравнением Ленгмюра. Значения предельной емкости сорбентов увеличиваются с увеличением pH водной фазы, что свидетельствует о повышении вклада ионного обмена в сорбцию ЧАС с увеличением числа ионизированных силанольных групп. Разработаны методики сорбционного выделения прозерина и берберина из биологических жидкостей и количественного определения прозерина (метод ГЖХ) и берберина (метод ВЭЖХ).

Впервые изучено влияние состава подвижной фазы (природы и концентрации органического модификатора, значения pH, ион-парных реагентов) на удерживание производных пиримидина (тема **«Жидкостная хроматография производных пиримидина и стандартизация лекарственных средств на их основе»**, Д. В. Моисеев). В качестве изучаемых веществ были аденин, аденозин, АТФ, ацикловир, гуанин, гуанозин, кофеин, ксантинола никотинат, рибоксин, цитозин, цитидин, циклоцитидин, цитидинмонофосфат, циклоцитидинмонофосфат и др.). При увеличении содержания полярного модификатора (вода) в подвижной фазе до 50–60 % происходило изменение коэффициента удерживания. Проведена оценка влияния концентрации органического модификатора в ПФ (ацетонитрил, ацетон) на удерживание исследуемых веществ в обращенно-фазовом варианте ВЭЖХ. Выбраны оптимальные модели для описания процесса удерживания гидрофильных и гидрофобных соединений. Экспериментальным путем подобраны концентрации органического модификатора, позволяющие быстро и надежно разделять группы изучаемых веществ. Рассмотрена связь между структурой и удерживанием изучаемых веществ для обращенно-фазовой ВЭЖХ. Исследовано влияние значения pH и концентрации буферного раствора ПФ на удерживание ионогенных производных пиримидина, а также зависимость

удерживания производных пиримидина от длины углеводородного радикала ион-парного реагента – алкилсульфокислот в системах с динамическим модифицированием. В ходе проведенного стресс-теста на цЦМФ установлено, что данное вещество нестабильно в щелочной среде, устойчиво в растворах пероксида водорода, кислой среде. Рассчитаны константы скорости распада цЦМФ в данных растворах. Сняты спектры поглощения, масс-спектры, определены коэффициенты удерживания продуктов деструкции цЦМФ. На основании полученных экспериментальных данных разработаны методики количественного определения изученных производных пиримидина методом ВЭЖХ.

Впервые проведено теоретическое и экспериментальное исследование реакций взаимодействия антиаритмических лекарственных веществ с кислотными красителями разной химической природы, а также исследованы основные закономерности хроматографического поведения антиаритмических лекарственных средств в тонких слоях силикагеля (тема **«Идентификация и количественное определение лекарственных веществ, обладающих антиаритмической активностью, с применением кислотных красителей и тонкослойной хроматографии»**, В. М. Ёршик). Ионные ассоциаты высокогидрофобных амиодарона, верапамила, эозина с азореагентами экстрагируются лучше ( $R = 91,8–97,3 \%$ ), чем с сульфоталеиновыми ( $R = 75,0–91,9 \%$ ) и ксантоновыми красителями ( $R = 67,1–91,2 \%$ ). Оптимальным органическим растворителем для проведения экстракции ионных пар атенолола, метопролола, этмозина, этацизина, верапамила, амиодарона, новокаинамида с кислотными красителями (азореагенты, галогенпроизводные сульфоталеиновых красителей, ксантоновые красители) является хлороформ. Значения молярных коэффициентов поглощения ионных пар высокогидрофобных амиодарона, верапамила и этацизина с сульфоталеиновыми красителями (СФК) составляют  $(17,4–24,0) \cdot 10^3$ . С азореагентами образуются ионные ассоциаты, обладающие значениями молярных коэффициентов поглощения  $(7,6–34,00) \cdot 10^3$ , с эозином и флоксином –  $(5,5–15,6) \cdot 10^3$ , с сульфородамином –  $(48,2–108,7) \cdot 10^3$ . Ионные ассоциаты исследуемых лекарственных веществ обладают флуоресценцией. Зна-

чения квантового выхода флуоресценции составляют 41–63%, объективного критерия чувствительности –  $(2,34-9,51) \cdot 10^5$ . Значения логарифмов констант экстракции ионных пар исследуемых веществ с СФК составляют 3,2–5,4. Значения основных термодинамических характеристик экстракции ( $\Delta G^0$ ,  $\Delta H^0$ ,  $\Delta S^0$ ) ионных пар в системе вода-хлороформ находятся в области  $(-25,6) - (-22,9)$  кДж/моль,  $(-21,9) - (-5,9)$  кДж/моль, 13,6–61,0 Дж/(моль·К). Разработаны методики экстракционно-фотометрического, экстракционно-флуориметрического и безэкстракционного фотометрического определения лекарственных веществ, обладающих антиаритмической активностью. Исследовано влияние природы и молярной доли полярного органического растворителя в водной фазе, добавок ион-парных реагентов, молярной доли полярного органического растворителя в неполярном органическом растворителе на подвижность антиаритмических лекарственных веществ (АЛВ) в тонких слоях силикагеля. В системе ацетон-вода (8:2) наблюдается наилучшая селективность разделения АЛВ. Разработаны методики испытания на подлинность лекарственных средств амиодарона, атенолола, верапамила, метопролола, этацизина, этмозина на хроматографических пластинках и идентификации верапамила и этмозина в плазме крови методом ТСХ в сочетании с твердофазной экстракцией. Предложенные методики обладают высокой чувствительностью и экспрессностью, не требуют проведения сложной пробоподготовки, наличия дорогостоящего оборудования и реактивов.

Впервые проведено исследование влияния различных факторов на процесс жидкость-жидкостной и твердофазной экстракции лекарственных веществ группы пурина (тема «**Жидкость-жидкостная и твердофазная экстракция лекарственных веществ группы производных пурина и их структурного аналога аллопуринола**», М. Л. Пивовар). Рассчитаны коэффициенты распределения и константы распределения для кофеина, теоброммина, теofilлина, пентоксифиллина, ацикловира и аллопуринола при экстракции их алкилгалогенидами (дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан), эфирами (амилацетат, бутилацетат, этилацетат, диэтиловый эфир) и алифатическими спир-

тами (*n*-бутанол, изобутанол). Лучшим экстрагентом для извлечения кофеина и пентоксифиллина является хлороформ в широкой области рН (2–11). Теоброммин, теofilлин, ацикловир и аллопуринол лучше экстрагируются алифатическими спиртами. Однако для практических целей целесообразно применять смеси органических растворителей (хлороформ или дихлорметан с *n*-бутанолом или изобутанолом). Определены оптимальные условия адсорбции и десорбции теоброммина, теofilлина, пентоксифиллина, ацикловира и аллопуринола на немодифицированных и химически модифицированных силикагелях. Лучшими сорбентами для извлечения изученных веществ являются химически модифицированные неполярные сорбенты Диасорб-100-С8 и Диасорб-100-С16. Для десорбции изученных веществ с сорбента Диасорб-100-С16 рекомендуется использовать этанол, ацетон или ацетонитрил. Исследовано хроматографическое поведение теоброммина теofilлина, пентоксифиллина, ацикловира и аллопуринола в обращенно-фазовой хроматографии. Разработана и валидирована методика определения метилксантинов в плазме крови методом ВЭЖХ с применением в качестве экстрагента смеси хлороформ-изобутанол, а также разработаны методики определения ацикловира и аллопуринола в плазме крови методом ВЭЖХ в сочетании с твердофазной экстракцией.

В работе по теме «**Химико-фармацевтическое обоснование и создание лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц, содержащих мирамистин и гентамицин**» (Ю. Г. Чернецкая) экспериментально обоснован состав и способ получения лекарственных средств на основе гидрогелевых матриц. В качестве действующих веществ выбраны антисептик мирамистин и антибиотик гентамицин. Установлена зависимость степени высвобождения мирамистина и гентамицина из полимерной основы матриц от поглощенной дозы ионизирующего излучения. Высвобождение из полимерной основы более 90 % мирамистина и гентамицина происходит при поглощенной дозе, не превышающей 30 кГр. Для исследования возможных структурных изменений гидрогелевых матриц и активных субстанций, входящих в их состав, в процессе хранения использовали ЯМР-спектроскопию.

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР гидрогелевых матриц с мирамистином и гентамицином после окончания срока хранения в течение 2 лет идентичны спектрам  $^1\text{H}$  ЯМР гидрогелей на момент выпуска, что свидетельствует о сохранении структуры полимерной основы в процессе хранения. Разработана методика идентификации и количественного определения мирамистина в гидрогелевых матрицах с использованием метода ВЭЖХ. Экспериментально подобраны условия пробоподготовки: экстрагент (96 % этанол), соотношение навеска гидрогелевой пластины:экстрагент (1:4). В результате валидации установлено, что методика удовлетворяет критериям приемлемости по следующим тестам: избирательность, линейность, повторяемость, внутрилабораторная воспроизводимость и правильность. Определены критерии контроля качества новой лекарственной формы – гидрогелевых пластин: описание, подлинность, средняя масса, рН водной вытяжки, механические включения, степень набухания, стерильность, количественное определение действующих веществ, упаковка, маркировка, хранение, срок годности. Исследована стабильность гидрогелевых матриц.

Обоснован выбор терапевтически эффективных комбинаций лекарственных веществ (ацикловира с бутаминофеном и циклоцитидинмонофосфата с бутаминофеном) – тема **«Технология получения и стандартизация комбинированных лекарственных средств противогерпетического действия»** (Л. В. Дьячкова). Экспериментально подтверждена возможность снижения количества действующих веществ в 2 и более раз для комбинаций субстанций бутаминофена с ацикловиром и цЦМФ. Исследована стабильность выбранных мазевых основ при воздействии стрессовых факторов: повышенной температуры, влажности и различных доз ионизирующего облучения методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Записанные спектры  $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$  ЯМР растворов мазевых основ после хранения в камере при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % в течение 1 месяца аналогичны спектрам, полученным для образцов мазевых основ, проанализированных в момент изготовления. Определены диапазоны эффективной вязкости мазевых основ при различных скоростях

сдвига и температурных режимах. Рассчитанные величины коэффициентов динамического разжижения количественно подтверждают удовлетворительную степень распределения мазевых основ в ходе технологического процесса. Разработаны состав и технология получения комбинированных противогерпетических мазей на основе сочетаний двух и более лекарственных веществ. Установлены оптимальный способ введения ЛВ в мазь в виде суспензии и температурный режим получения мази, обеспечивающие не только равномерное распределение ЛВ в мазевой основе, но и стабильность ГЛС. Разработаны методики определения количественного содержания действующих веществ (ацикловира, бутаминофена) и их сопутствующих примесей в комбинированной противогерпетической мази методом ВЭЖХ, а также цЦМФ, бутаминофена методом УФ-спектроскопии и ВЭЖХ. Определены оптимальные условия извлечения активных веществ из мази: выбраны экстрагенты (0,1 М раствор натрия гидроксида для ацикловира, метанол для бутаминофена и вода для цЦМФ); установлены временной и температурный режимы извлечения (около 60 °С), позволяющие расплавить углеводородную мазевую основу и экстрагировать активные вещества. Методики количественного определения ацикловира, бутаминофена и цЦМФ валидированы. В результате валидационных процедур доказана пригодность хроматографической системы, исследованы избирательность, линейность, воспроизводимость и правильность методик. Проведено изучение стабильности комбинированного противогерпетического лекарственного средства «Актотин, мазь для наружного и местного применения» в условиях долгосрочных испытаний в режиме реального времени.

Экспериментально обоснован выбор полимерных композиций для включения в состав глазных капель бетаадреноблокатора тимолола, а также полимерных композиций, выступающих в качестве действующих веществ «Искусственной слезы» (тема **«Технология получения и стандартизация глазных капель на основе полимеров»**, О. Г. Парахневич). Разработан сбалансированный состав и выбраны технологические параметры для получения глазных капель тимолола на основе перспективной и технологичной поли-

мерной композиции гипромеллозы 0,3 % и повидона 0,5 %. Разработан сбалансированный состав и технология получения глазных капель «Искусственная слеза» для лечения синдрома сухого глаза на основе полимерной композиции гипромеллозы и декстрана 60. Установлена последовательность технологических стадий получения стерильных лекарственных средств «Тимолол-лонг» и «Искусственная слеза». Разработаны методики количественного определения тимолола в глазных каплях на основе полимерной композиции гипромеллозы и повидона методами абсорбционной спектрофотометрии и жидкостной хроматографии. Разработаны методики количественного определения сопутствующих примесей методами тонкослойной хроматографии и ВЭЖХ. Предложена процедура пробоподготовки для методики ВЭЖХ, позволяющая продлить эксплуатационные сроки хроматографических колонок. Предложена система растворителей для методики ТСХ: этилацетат – метанол – раствор аммиака (80:18:4). Методика позволяет идентифицировать как действующее вещество тимолол, так и консервант бензалкония хлорид. Разработанные методики ТСХ и ВЭЖХ позволяют надежно разделять и фиксировать основные продукты разложения тимолола. Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения гипромеллозы и декстрана 60 в лекарственном средстве «Искусственная слеза». Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения консерванта бензалкония хлорида в растворах, содержащих полимерные композиции на основе гипромеллозы: гипромеллоза и повидон, гипромеллоза и декстран 60. Проведено изучение стабильности глазных капель «Тимолол-лонг» и «Искусственная слеза» в условиях ускоренных и долгосрочных испытаний. Установлено, что показатели качества всех исследованных образцов лекарственных средств остаются стабильными при хранении в течение 2-х лет при температуре хранения не выше 25 °С. Изучена стабильность глазных капель во время применения.

Предложенные на кафедре способы контроля качества лекарственных средств были использованы при разработке нормативной документации на таблетки декаметоксина 0,1 г (Киевское химико-фармацев-

тическое объединение «Дарница»), карамель с декамином 0,00015 г (Московская кондитерская фабрика им П.А. Бабаева), 2 % раствор квалидила для инъекций (опытный завод Харьковского НИИ лекарственных средств). В практику работы аналитических лабораторий внедрена методика определения этония в производственных сточных водах (центральная лаборатория опытного завода Института органической химии НАН Украины) и в 1–2 % мазях (Витебская биофабрика), а также методика определения метилксантинов в плазме крови (судебно-химическая лаборатория Управления ГКСЭ по Витебской области).

Разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению: «Экстракционно-фотометрическое определение димедрола, новокаина и папаверина гидрохлорида в лекарственных формах аптечного изготовления» (1996 г.), «Определение берберины в биологических жидкостях фотометрическим методом» (1997 г.), «Определение этония в растворах аптечного изготовления фотометрическим методом» (1997 г.), «Методика определения берберины в моче спектрофотометрическим методом» (1998 г.), «Методика сорбционного выделения и газохроматографического определения прозерина в биологических жидкостях при химико-токсикологическом исследовании» (1998 г.), «Определение прометазина гидрохлорида в 2,5 % растворе для инъекций фотометрическим методом» (1999 г.), «Сорбционное выделение и хроматографическое определение бемитила и томерзола в биологических жидкостях» (2001 г.), «Испытание на подлинность лекарственных средств, обладающих антиаритмической активностью, методом ТСХ» (2007 г.), «Определение теofilлина в плазме крови методом ВЭЖХ» (2010 г.).

Сотрудники кафедры совместно с РУП «Белмедпрепараты» принимали участие в создании 5 новых лекарственных средств: «Мирамистин, гидрогелевые пластины 0,5 мг/г», «Гентамицин, гидрогелевые пластины 1 мг/г», «Актотин, мазь для наружного и местного применения», «Тимолол-лонг, раствор (глазные капли) 5 мг/мл», «Искусственная слеза, раствор (капли глазные)».

Сотрудниками кафедры выполнены биоэквивалентные исследования лекарственных средств, содержащих дротавери-



на г/х, каптоприл, эналаприл, ацикловир, азитромицин, ко-тримоксазол, атенолол, флуконазол, трамадол, ибупрофен, метопролол, нимесулид, орнидазол, триметазидин, левомицетин, эритромицин, аторвастатин, а также исследования кинетики растворения метформина, рисперидона, сульпирида и др.

Сотрудниками кафедры получено 12 авторских свидетельств и патентов на изобретения, опубликовано более 450 научных работ в Журнале аналитической химии, Журнале физической химии, Журнале «Химия природных соединений», Химико-фармацевтическом журнале, Известиях ВУЗов (серия «Химия и химическая технология»), Известиях НАН Беларуси (Серия химических наук), Фармацевтическом журнале, Украинском химическом журнале, а также в журналах «Фармация», Pharmazie, Biochemical chromatography, «Гигиена и санитария», «Здравоохранение», Вестник ВГМУ, «Вестник фармации», сборниках научных трудов ВГМУ. На съездах, конференциях и совещаниях сделано более 100 докладов.

На кафедре работает студенческий научный кружок.

Подготовка научно-педагогических кадров до 1990 г. проводилась как через соискательство, так и через целевую аспирантуру (ММА им. И.М. Сеченова, МГУ им. М. В. Ломоносова и др.). В 1993 г. на кафедре открыта аспирантура, в которой обучались А. К. Жерносек, А. А. Шеряков, Н. А. Алексеев, Н. Д. Яранцева, А. М. Дробышевский, С. И. Марченко, Д. В. Моисеев, Г. А. Исаков, В. М. Ершик, М. Л. Пивовар, Ю. Г. Чернецкая, Л. В. Дьячкова, О. Г. Парахневич, В. Б. Климашевич.

Полученные знания и опыт научно-исследовательской работы позволили некоторым выпускникам кафедры возглавить кафедры: А. К. Жерносек и Д. В. Моисеев (ВГМУ), Н. Д. Яранцева (БГМУ) или работать на руководящих должностях в лабораториях, центрах, отделах (А. А. Шеряков, Н. А. Алексеев, С. И. Марченко, А. М. Дробышевский, М. Л. Пивовар, В. М. Ершик, Г. А. Исаков, Л. В. Дьячкова) как в Республике Беларусь, так и за рубежом (Россия, Латвия, Канада).

Преподавателями и аспирантами кафедры подготовлены и защищены 19 кандидатских диссертаций (В. С. Конюшко, Н. Т. Бубон, С. Г. Дуксина, Г. Д. Шамотиненко, В. Л. Шелюто, В. Е. Старостенко,

Т. В. Стержанова, В. И. Фадеев, И. Е. Талуть, А. К. Жерносек, А. А. Шеряков, Н. А. Алексеев, Н. Д. Яранцева, Д. В. Моисеев, В. М. Ершик, М. Л. Пивовар, Ю. Г. Чернецкая, Л. В. Дьячкова, О. Г. Парахневич) и одна докторская диссертация (А. И. Жебентяев).

Совершенствование учебно-методической работы, поиск новых способов контроля качества лекарственных средств и разработка методик определения лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах продолжают.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия. Химические методы анализа: учеб. пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Минск: Новое знание; Москва: ИНФРА-М, 2010. (2-е изд. – Минск: Новое знание; Москва: ИНФРА-М, 2011). – 542 с.
2. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия. Практикум: учеб. пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Минск: Новое знание; Москва: ИНФРА-М, 2013. – 429 с.
3. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия. Хроматографические методы анализа: учеб. пособие / А. И. Жебентяев. – Минск: Новое знание; Москва: ИНФРА-М, 2013. – 206 с.
4. Жебентяев, А. И. Токсикологическая химия (в 2 частях). Ч. 1: учеб. пособие / А. И. Жебентяев. – Витебск: ВГМУ, 2014. – 402 с.
5. Жебентяев, А. И. Токсикологическая химия (в 2 частях). Ч. 2: учебное пособие / А. И. Жебентяев. – Витебск: ВГМУ, 2015. – 415 с.
6. Жебентяев, А. И. Практикум по аналитической химии для студентов заочной формы обучения фармацевтического факультета. Пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Витебск: ВГМУ, 2014. – 174 с.
7. Жебентяев, А. И. Лабораторное руководство по токсикологической химии. Часть 1 / А. И. Жебентяев. – ВГМУ, 2019. – 146 с.
8. Жебентяев, А. И. Лабораторное руководство по токсикологической химии. Часть 2 / А. И. Жебентяев. – ВГМУ, 2013. – 150 с.
9. Жебентяев, А. И. Электрохимиче-

ские методы анализа. Пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Витебск: ВГМУ, 2016. – 106 с.

10. Жебентяев, А. И. Справочное пособие по аналитической токсикологии: учебное пособие / А. И. Жебентяев. – Витебск: ВГМУ, 2017. – 177 с.

11. Жебентяев, А. И. Руководство к лабораторно-практическим занятиям по токсикологической химии для студентов заочной формы получения высшего фармацевтического образования / А. И. Жебентяев. – Витебск: ВГМУ, 2018. – 178 с.

12. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия в вопросах, задачах и тестовых заданиях. Пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Витебск: ВГМУ, 2019. – 173 с.

13. Жерносек, А. К. Аналитическая химия для будущих провизоров. Часть 1. Учебное пособие / А. К. Жерносек, И. Е. Талуть; под ред. проф. А. И. Жебентяева. – ВГМУ, 2003. – 362 с.

14. Жебентяев, А. И. Тестовые задания с ответами по токсикологической химии / А. И. Жебентяев. – ВГМУ, 2012. – 77 с.

15. Жебентяев, А. И. Тесты по аналитической химии / А. И. Жебентяев, С. Г. Дуксина, Н. Д. Яранцева. – ВГМУ, 2008. – 176 с.

16. Жебентяев, А. И. Химико-токсикологический анализ лекарственных веществ / А. И. Жебентяев, В. М. Ёршик. – ВГМУ, 2009. – 154 с.

17. Жебентяев, А. И. Металлические яды / А. И. Жебентяев, В. М. Ёршик. – ВГМУ, 2010. – 72 с.

18. Жебентяев, А. И. Методики выполнения практических навыков и ситуационных задач / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек. – ВГМУ, 2012. – 23 с.

**Адрес для корреспонденции:**

210023, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
УО «Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра токсикологической  
и аналитической химии,  
тел. раб. 8(0212) 64-81-34,  
Жебентяев А. И.

Поступила 06.09.2019 г.

**Н. П. Кузнецова, Л. А. Любаковская, Н. А. Троцкая, И. В. Игнатьева**

**КАФЕДРА БОТАНИКИ И ЭКОЛОГИИ:  
ИННОВАЦИОННЫЕ ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ  
В КОНТЕКСТЕ ИСТОРИИ КАФЕДРЫ**

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь**

Кафедра ботаники и экологии УО ВГМУ организована приказом ректора №313-Лот от 01.09.2011 г. на основании решения Совета университета от 31.08.2011 г., протокол № 13 путем выделения из кафедры фармакогнозии и ботаники с курсом ФПК и ПК. За кафедрой были закреплены две учебные дисциплины – «Фармацевтическая ботаника», «Основы экологии и охрана природы» для студентов фармацевтического факультета дневной и заочной форм получения образования и учебная ботаническая практика для студентов фармацевтического факультета дневной формы получения образования, а также студентов ФПИГ специальности «Фармация» с русским языком обучения.

В штате кафедры состоят: заведующий кафедрой, к.б.н., доцент Кузнецова Н. П.; к.б.н., доцент Любаковская Л. А.; старший преподаватель Ермошенко И. Г.; старший преподаватель Троцкая Н. А.; к.с.-х.н., старший преподаватель Игнатьева И. В.; лаборанты 1-ой категории Белоусова Е. И. и Купреева О. М.; работают по внутреннему совместительству д.м.н., профессор Бурлак И. И.; к.б.н., доцент Казимиров И. С.; старший преподаватель Демидов Р. И.

В связи с принятием новых требований к профессиональным компетенциям специалиста и изменением в Государственном образовательном стандарте Республики Беларусь по специальности «Фармация» (ОСВО 1-79 01 08-2013) зна-